



IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Iwao KATSUYAMA Conf.: 8614
Appl. No.: 10/092,210 Group: 1619
Filed: March 6, 2002 Examiner: UNASSIGNED
For: EXPERIMENTAL MODEL AND METHOD FOR
EVALUATION OF THERAPEUTIC AGENTS
AGAINST ASTHENOPIA

RECEIVED
DEC 10 2002
TECH CENTER 1600/2900

TECH CENTER 1600/2900

DEC 10 2002

RECEIVED

LETTER

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

December 9, 2002

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	2001-130414	April 26, 2001
JAPAN	2002-050116	February 26, 2002

A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By Gerald M. Murphy, Jr.
Gerald M. Murphy, Jr., #28,977

GMM/jmb
1422-0561P

P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
(703) 205-8000

Attachment



日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

Docket No: 1422-0561P
Appl. No: 10/092,210
Filed: March 6, 2002
Inventor: Iwao KATSUYAMA
BIRCH, STEWART, KGLASCH
& BIRCH, LLP
703) 205-8000

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application: 2001年 4月26日

出 願 番 号
Application Number: 特願2001-130414

[ST.10/C]: [JP2001-130414]

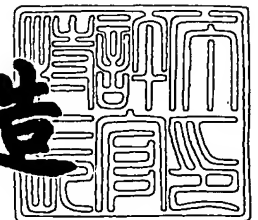
出 願 人
Applicant(s): 株式会社生物技術研究所

RECEIVED
DEC 10 2002
TECH CENTER 1600/2900
RECEIVED
DEC 10 2002
TECH CENTER 1600/2900

2002年 4月 5日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2002-3025013

【書類名】 特許願

【整理番号】 P1011

【提出日】 平成13年 4月26日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/00

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府富田林市若松町東1丁目9番32号 株式会社生物技術研究所内

 【氏名】 勝山 巖

【特許出願人】

 【識別番号】 301009597

 【氏名又は名称】 株式会社生物技術研究所

【代理人】

 【識別番号】 100082072

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 清原 義博

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 036892

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

 【物件名】 図面 1

 【包括委任状番号】 0102198

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 眼精疲労改善用薬剤の評価方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 家畜又は実験動物から摘出した毛様体筋に収縮反応を起こさせることをもって標本を作製し、該標本の収縮率を測定し、次に該標本を試験製剤で反応させ、その後の毛様体筋の収縮率を測定することによる眼精疲労改善用薬剤の評価方法。

【請求項 2】 アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン、ムスカリン、ニコチンなどのケミカルメディエーター類からなる収縮刺激剤を一種以上用いて前記収縮反応を起こさせることを特徴とする請求項 1 に記載の眼精疲労改善用薬剤の評価方法。

【請求項 3】 前記標本を比較対象となる試験製剤基剤又は標準製剤の含有した液で反応させ、その後の毛様体筋の収縮率を測定し、その結果を比較検討することを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の眼精疲労改善用薬剤の評価方法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は眼精疲労改善用薬剤の評価方法に関し、より詳しくは、調節性眼精疲労における微動調節の改善を治療目的とした医薬品又は医薬部外品である薬剤の評価方法に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

近年の O A 機器の浸透により眼精疲労の問題が増加している。これに対しては、点眼剤が有効ではあるが、未だ確実に処方できる点眼剤がないのが現状である。また、その点眼剤等の薬剤の評価方法についても、未だ確立されていない。

この点、眼精疲労、特に調節性眼精疲労とは、毛様体筋が疲労することにより遠近点調節が困難となる症状と定義される。毛様体筋の疲労は筋の収縮張力の減少と収縮・弛緩過程の遅延という形で検出することができる。そこで、点眼剤等の薬剤の客観的な評価方法としては、摘出臓器（生態標本）を用いる方法（マグ

ヌス法)、具体的には、毛様体筋をマグヌス管に懸垂して筋の収縮張力の減少と収縮・弛緩過程の遅延を直接的に観察する方法がある。

このマグヌス法による薬理作用を検討したものとしては、牛の毛様体筋におけるM3・タイプのムスカリン受容体について検討した例(Hiroshi Masuda et al: Gen. Pharmac., 30(4), 579-584(1998))、及び牛の毛様体筋におけるNOによる筋の弛緩反応について検討した例(Soichiro Kamikawa et al: Exp. Eye Res., 66, 1-7(1998))、(Hiroshi Masuda et al: Current Eye Research, 16(12), 1245-1251(1997))などが報告されている。

さらに、同じくマグヌス法を用いた評価方法としては、特開平9-59173においてエンドセリン-1により筋を収縮させた標本を用いて点眼剤を評価した例、及び特開平7-133225において塩化カリウムまたはカルバコールにより筋を収縮させた標本を用いて点眼剤を評価した例が開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、上記の収縮刺激剤は、本来毛様体筋に刺激を与えるものではないため、本来の毛様体筋の疲労が得られたとはいえない難かった。

そこで、本来の疲労が再現できていない標本に対する薬剤の評価では正しく評価がなされたとはいえない難かった。

また、上記の開示においては、評価の対象となる薬剤の評価しかできないことから、他の眼精疲労改善用薬剤とその効果を相対的に評価することができなかった。

そこで、かかる事情に鑑み、本発明者らが鋭意研究を行った結果、家畜又は実験動物から摘出した毛様体筋を対象として、本来の眼精疲労を再現し、眼精疲労改善用薬剤の薬理効果を直接的かつ客観的に正しく評価し、さらには他の薬剤との相対的評価ができる方法を見出し、本発明を完成するに至った。

【0004】

【課題を解決するための手段】

請求項 1 に係る発明は、家畜又は実験動物から摘出した毛様体筋に収縮反応を起こさせることをもって標本を作製し、該標本の収縮率を測定し、次に該標本を試験製剤で反応させ、その後の毛様体筋の収縮率を測定することによる眼精疲労改善用薬剤の評価方法に関する。

請求項 2 に係る発明は、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン、ムスカリン、ニコチンなどのケミカルメディエーター類からなる収縮刺激剤を一種以上用いて前記収縮反応を起こさせることを特徴とする請求項 1 に記載の眼精疲労改善用薬剤の評価方法に関する。

請求項 3 に係る発明は、前記標本を比較対象となる試験製剤基剤又は標準製剤の含有した液で反応させ、その後の毛様体筋の収縮率を測定し、その結果を比較検討することを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の眼精疲労改善用薬剤の評価方法に関する。

【 0 0 0 5 】

【発明の実施の形態】

本発明における評価対象の眼精疲労改善用薬剤は、医薬品又は医薬部外品である点眼剤、内服剤、注射剤、外用剤、座剤である。

本発明においてはまず、標本である被試験体を作製する。

被試験体である毛様体筋は、家畜又は実験動物から摘出する。該家畜又は実験動物は特に限定されないが、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、サル、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、又はマウスさらにはこれらの動物のうち若いものの一種が好ましく用いられる。

毛様体筋の摘出前の家畜又は実験動物は、常法に従い同一の条件下で飼育を行った。これは可及的に同一状態の標本を得るためである。

【 0 0 0 6 】

摘出した毛様体筋に対して、ケミカルメディエーター等の化学的刺激あるいは電氣的刺激により収縮刺激を施用するが、この実施例で好ましく用いる化学的刺激を例示すれば、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン、ムスカリン、ニコチンなどのケミカルメディエーター類からなる収縮刺激剤を一種以上用いて収縮反応を生じさせる。

収縮刺激剤としては、収縮が副交感神経から遊離されるアセチルコリンによって起こることから、アセチルコリンが特に好ましく用いられる。

また、セロトニンは有力な脳内化学伝達の候補物質であり、腸粘膜の腸クロマフィン細胞に存在し、そこから血小板内に入る。特に、肺循環で血管平滑筋また摘出腸管及び気管支筋などの平滑筋の収縮作用を示すことから、セロトニンが好ましく用いられる。

ヒスタミンは血液中好塩基球と組織肥満細胞に貯蔵されており、炎症とアレルギー反応の主役を演じている。腸蠕動の亢進、胃酸分泌亢進、微細毛細血管の拡張並びに透過性の亢進を引き起こすが、殊に気管支の強い収縮と血管などの平滑筋の収縮作用を示すことから、ヒスタミンが好ましく用いられる。

ムスカリンはキノコ由来のアルカロイドであり、アセチルコリンと同様にコリン作動性受容体を刺激し、その作用はアトロピンで遮断される。即ち、シナプス後膜に作用し、気管支の強い収縮と血管などの平滑筋の収縮作用を示すことから、ムスカリンが好ましく用いられる。

ニコチンはタバコ葉より得られるアルカロイドであり、アセチルコリンと同様にコリン作動性受容体を刺激し、その作用はヘキサメトニウムにより遮断される。即ち、自律神経筋の神経節シナプス並びに運動終板に作用し、気管支の強い収縮と血管などの平滑筋の収縮作用を示すことから、ニコチンが好ましく用いられる。

以上のいずれの収縮刺激剤を用いても、その作用点はそれぞれ異なるものの、いずれも気管支・血管・腸管などの平滑筋を収縮させることができる。これと同様の理由で、毛様体平滑筋に対しても強い収縮作用を示すことから、本発明にこれらの収縮刺激剤を好ましく使用できる。

収縮反応を生じさせる方法は、特に限定されないが、マグヌス管中に懸垂して行うことが好ましい。

この場合、マグヌス管中には常法に従い、二酸化炭素 5 % と酸素 9 5 % の混合ガスを通気し、K r e b s - H e n s e l e i t 液を満たす。

【 0 0 0 7 】

前記の収縮反応を 2 回以上生じさせてもよい。

例えば、マグヌス管中の標本にはあらかじめ張力トランスデューサーを用いて負担を与えて懸垂し、30分後に第1回目の収縮刺激剤を終濃度が 10^{-4} mol/Lとなるように加える。

そして、反応がプラトーに達したところで洗浄し、ベースラインに戻るのを確認した後に、収縮刺激剤による刺激を繰り返す。この刺激の回数は、2回以上行い、好ましくは20回以下である。この繰り返しを行うことによって、より程度の高い疲労状態が再現されるが、20回以上の繰り返しであっても、毛様体筋にそれ以上の疲労を与えることができない。

【0008】

以上により作製した標本について、刺激による収縮率の推移を記録する。

その方法は特に限定されないが、具体的には、以下の方法が考えられる。

まず、標本の張力を各回の刺激を加えた後に測定する。次に、その得た測定値をもとに、第1回目の収縮刺激剤による刺激後の収縮張力からベースラインの収縮張力を差し引いた張力を100%として収縮率を算出し、それを記録する。

【0009】

次に、前記により得た標本に対して、評価対象となる試験製剤を用いて反応させる。

具体的な方法としては特に限定はされないが、以下の方法が例示できる。すなわち、最終回の刺激を与える前に、所定の濃度の試験製剤を含有したKrebs-Henseleit液でマグヌス管中の液を置換する。

その後、該液で反応させた後に該標本の収縮率の推移を前記と同様に記録する。

なお、標本が収縮刺激剤による刺激に反応しているか否かを確認する目的で終濃度 10^{-6} mol/Lのアトロピン前処置をした標本についても収縮率を算定する。

【0010】

前記の試験を、試験製剤についての本試験に先立ち、その指標としての試験製剤基剤について予備試験として行っても良い。そして、その予備試験の結果と試験製剤についての本試験との結果を比較することによる薬効薬理比較試験を行う。

ことができる。

試験製剤としては、効果が既に判明している既存薬や効果が十分に判明していない新規開発中の薬剤など特に限定はされず全ての薬剤の効果、最低薬効量等の評価ができる。この発明の一実施例で使用する評価法に使用する既存薬としては例えば、ビタミンB₁₂（シアノコバラミン）製剤であるサンコバ点眼液0.02%（参天製薬株式会社製）・PTO-Q05（東亜薬品株式会社）コバラム点眼液0.02%（日本点眼薬製）・ソフティア点眼液0.02%（千寿製薬株式会社製）・TP263（0.02% 東洋ファルマー株式会社製）及びフラビンアデニンジヌクレオシド製剤であるFAD点眼液0.05%（参天製薬株式会社製）・FAD T点眼液0.05%（日東メディック株式会社製）・日点FA点眼液0.05%（日本点眼薬製）・ピタスト点眼液0.05%及び0.1%（千寿製薬株式会社製－武田薬品工業株式会社製）・フラビタン点眼液0.05%（トーアエイヨー株式会社製－山之内製薬株式会社製）などを例示することができる。

さらに、前記本試験における試験製剤に換えて、比較対象として標準製剤についての試験を行い、それらの結果を比較することによる薬効薬理比較試験を行うこともできる。

標準薬剤としては前記の試験で使用した以外の眼精疲労改善用薬剤を用いることができる。

このような薬効薬理比較試験は、同一条件下の被験体であって始めて可能であり、本発明の場合は本来の眼精疲労が再現できた毛様体筋を標本として使用することから可能となるものである。

なお、以上の試験製剤、試験製剤基剤および標準製剤は、任意の好ましい剤形が採用でき、具体例として溶剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、点眼剤等が例示できる。

【0011】

【実施例】

以下、本発明を実施例に基づき説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

(標本の作製)

供試動物としてウサギ8匹を検疫・馴化して試験に供した。

飼育環境として、室温 $21 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 20\%$ 、照明時間12時間(午前7時点灯、午後7時消灯)、換気回数10～15回/時の条件下の室内に設置した動物飼育用ラックを用いて個別に飼育した。

前記供試動物に対してケタラル・セラクター(4:5)混液1mL/kgの筋肉注射を用いて全身麻酔を行い、眼球を摘出した。

尚、麻酔剤としては、塩酸ケタミン注射液(三共株式会社製、ケタラル50筋注用)及び塩酸キシラジン注射液(バイエル薬品株式会社製、セラクター2%注犬・猫用)を用いた。

摘出した眼球は強膜切開を行い、眼球の赤道部で半分に切断し、水晶体を除去後強膜から毛様体筋を注意深く剥離した。得られた毛様体筋を幅3mm、長さ6mmに条片に切り標本を得た。

尚、摘出手術にはケラトーム、マイクロナイフ、ピンセット、ハサミなどの眼科用手術器具を使用した。

【0012】

(疲労状態の作製)

前記の過程により得た標本をマグヌス管中に懸垂した。

マグヌス管中には、酸素95%・二酸化炭素5%の混合ガスを通気し、Krebs-Henseleit液を満たした。

Krebs-Henseleit液は、以下に示すA溶液1容、B溶液1容およびC溶液1容を混合し、次に蒸留水6容を加えて十分に混合した後、最後にD溶液1容を加えて調製した。得られた液は遮光し、 37°C に加温して使用した。

以下にAからD溶液の調製方法を示す。A溶液:NaCl 69.2g、KCl 3.50g、 KH_2PO_4 1.63g、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 2.96gに蒸留水を加えて溶解し全量を1000mLとした。B溶液:グルコース 4.00gに蒸留水を加えて溶解し全量を200mLとした。C溶液: NaHCO_3 4.20gに蒸留水を加えて溶解し全量を200mLとした。D溶液: $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 3.68gに蒸留水を加えて溶解し全量を100mLとした

【0013】

マグヌス管中の標本にまず張力トランスデューサー（等尺性アイソメトリックトランスデューサー、FDピックアップTB-611T型、日本光電工業製）を用いて0.4gの負担を与えて懸垂した。30分後に第1回目の刺激としてアセチルコリン（塩化アセチルコリン、SIGMA製）を終濃度が 10^{-4} mol/Lとなるように加えた。反応がプラトーに達したところで洗浄し、ベースラインに戻るのを確認した後、再度同様の手順で刺激を加えた。この手順を9回繰り返した。

【0014】

各回の刺激による標本の張力を前記張力トランスデューサー、入力箱（JD-112S型、日本光電工業製）、歪み圧力用アンプ（AP-621G型、日本光電工業製）及びAD変換ボード（PCI-20428W、INTELLIGENT INSTRUMENTATION製）を介してデータ収集ソフト（VISUAL DESIGNER ver.2.3、INTELLIGENT INSTRUMENTATION製）に記録した。

その測定値をもとに、第1回目の収縮刺激剤による刺激後の収縮張力からベースラインの収縮張力を差し引いた張力を100%として収縮率を算出し、それを記録した。

その結果を表1～5及び図1に示す。

また、標本がアセチルコリンによる刺激に反応しているか否かを確認する目的で終濃度 10^{-6} mol/Lのアトロピン前処置をした標本についてもその張力を測定した。

その結果を表6～8に示す。

【表1】

測定回数	収縮率(%)の平均値±標準偏差					
	86.4±17.3	72.7±19.7	88.4±18.3	71.5±16.6	75.8±22.4	86.2±9.6
2nd	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
3rd	75.8±19.5	61.3±13.7	77.8±14.8	63.3±24.3	70.9±21.7	74.8±14.3
	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
4th	68.5±22.4	62.1±20.7	68.2±16.0	53.9±18.8	60.8±18.3	72.5±14.5
	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
5th	73.0±21.8	49.6±29.7	64.8±15.6	61.1±19.1	53.8±23.2	72.2±11.5
	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
6th	64.4±16.9	49.0±24.9	62.5±9.0	61.9±24.4	67.5±20.1	65.4±17.7
	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
7th	57.5±17.4	52.6±28.7	56.7±20.0	50.9±17.0	54.8±17.2	64.9±16.5
	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
8th	61.9±20.7	25.7±10.3	47.6±15.2	38.7±14.9	49.6±19.6	53.5±11.0
	-	*	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
9th	47.5±7.9	32.5±6.0	54.4±16.1	50.8±21.0	48.9±14.1	37.0±17.5
	-	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
シフトパルス速度	コントロール 0%	0.02%	0.012%	0.0072%	0.0043%	0.0026%
10th	36.3±16.3	122.7±23.4	128.3±43.8	111.1±23.7	88.6±33.5	36.1±16.0
	-	**	**	**	*	N.S.

**P<0.01, *P<0.05, N.S.:no significant(Dunnett多重比較による)

【表2】

群	濃度	測定回数	検出器官 No. / 収縮張力 (g)					
			1	2	3	4	5	6
シ	コントロール 0%	1st	0.0199	0.0315	0.1726	0.1400	0.1520	0.1824
		2nd	0.0404	0.0476	0.1721	0.1273	0.1318	0.1291
		3rd	0.0428	0.0608	0.1609	0.1053	0.0969	0.1184
		4th	0.0355	0.0569	0.1365	0.1336	0.0916	0.1174
		5th	0.0404	0.0442	0.1316	0.0755	0.0881	0.0984
		6th	0.0106	0.0120	0.0745	0.0701	0.0813	0.0974
		7th	0.0179	0.0193	0.1287	0.0511	0.0803	0.0847
		8th	0.0159	0.0242	0.0901	0.0359	0.0671	0.0754
		9th	0.0316	0.0154	0.0911	0.0320	0.0564	0.0686
		10th	0.0174	0.0139	0.0872	0.0218	0.0476	0.0583
ア	0.02%	1st	0.1648	0.1399	0.0624	0.1135	0.1594	0.2184
		2nd	0.1614	0.1546	0.0638	0.1316	0.1340	0.1708
		3rd	0.1780	0.1433	0.0750	0.1004	0.1227	0.1721
		4th	0.1819	0.1384	0.0677	0.1106	0.0959	0.1555
		5th	0.1189	0.1370	0.0682	0.0789	0.0695	0.1308
		6th	0.1170	0.1370	0.0638	0.0823	0.0407	0.1052
		7th	0.1280	0.1038	0.0482	0.0545	0.0261	0.1013
		8th	0.1052	0.0467	0.0467	0.0462	0.0256	0.0837
		9th	0.0955	0.0477	0.0477	0.0237	0.0192	0.0773
		10th	0.0769	0.0389	0.0389	0.0227	0.0056	0.0358
コ	0.012%	1st	0.0959	0.0950	0.0540	0.0871	0.0730	0.1111
		2nd	0.0872	0.1199	0.0462	0.0805	0.0633	0.1121
		3rd	0.0872	0.1155	0.0564	0.0812	0.0535	0.1009
		4th	0.0891	0.0989	0.0642	0.0690	0.0506	0.1184
		5th	0.0530	0.0867	0.0286	0.0558	0.0271	0.0647
		6th	0.0398	0.0857	0.0286	0.0588	0.0257	0.0774
		7th	0.0354	0.0730	0.0149	0.0378	0.0393	0.0730
		8th	0.0417	0.0666	0.0208	0.0422	0.0232	0.0711
		9th	0.0315	0.0579	0.0159	0.0228	0.0183	0.0506
		10th	0.0540	0.0125	0.0140	0.0231	0.0164	0.0262
バ	0.0072%	1st	0.0725	0.0823	0.1086	0.0594	0.1394	0.1540
		2nd	0.0921	0.0779	0.1282	0.0980	0.0925	0.1458
		3rd	0.0413	0.0862	0.1282	0.0955	0.0823	0.1418
		4th	0.0769	0.0843	0.1145	0.0975	0.0799	0.1228
		5th	0.0286	0.0686	0.0891	0.0843	0.0706	0.1160
		6th	0.0467	0.0618	0.0823	0.0589	0.0691	0.1018
		7th	0.0384	0.0628	0.0720	0.0526	0.0667	0.0774
		8th	0.0418	0.0462	0.0735	0.0262	0.0642	0.0784
		9th	0.0159	0.0481	0.0144	0.0321	0.0481	0.0676
		10th	0.0657	0.0301	0.0115	0.0301	0.0520	0.0535
ラ	0.0043%	1st	0.0804	0.1140	0.0667	0.1243	0.1043	0.0935
		2nd	0.0696	0.1150	0.0540	0.1414	0.0848	0.0935
		3rd	0.0301	0.1101	0.0321	0.0940	0.1053	0.0716
		4th	0.0403	0.1028	0.0384	0.0613	0.0984	0.0535
		5th	0.0369	0.0935	0.0282	0.0583	0.0789	0.0530
		6th	0.0340	0.0832	0.0260	0.0691	0.0584	0.0457
		7th	0.0350	0.0901	0.0267	0.0374	0.0467	0.0350
		8th	0.0393	0.0847	0.0174	0.0256	0.0467	0.0374
		9th	0.0472	0.0716	0.0101	0.0256	0.0350	0.0232
		10th	0.0140	0.0921	0.0067	0.0100	0.0462	0.0310
ミ	0.0026%	1st	0.1175	0.0814	0.1189	0.1091	0.0760	0.0853
		2nd	0.1165	0.1004	0.0989	0.1101	0.0867	0.0916
		3rd	0.1072	0.1112	0.0857	0.1038	0.0887	0.0780
		4th	0.1108	0.0814	0.0642	0.0637	0.0667	0.0760
		5th	0.1072	0.0838	0.0500	0.0657	0.0540	0.0794
		6th	0.0955	0.0487	0.0481	0.0681	0.0575	0.0701
		7th	0.0882	0.0604	0.0398	0.0584	0.0653	0.0540
		8th	0.0799	0.0404	0.0315	0.0452	0.0623	0.0438
		9th	0.0813	0.0282	0.0232	0.0281	0.0506	0.0355
		10th	0.0662	0.0248	0.0247	0.0252	0.0350	0.0286
アトロピン	10 ⁻⁶ mol/L	1st	0.0228	0.0262				

【表3】

群	濃度	測定回数	摘出器官 No. / 収縮強力 (g)					
			1	2	3	4	5	6
シ	コントロール 0%	1st	0.1214	0.0989	0.2649	0.2479	0.2131	0.2136
		2nd	0.1048	0.1013	0.2439	0.2186	0.1995	0.1609
		3rd	0.1121	0.0984	0.2205	0.1761	0.1609	0.1482
		4th	0.0936	0.0906	0.2166	0.1766	0.1492	0.1433
		5th	0.1043	0.0759	0.1960	0.1458	0.1384	0.1330
		6th	0.0667	0.0515	0.1233	0.1219	0.1326	0.1247
		7th	0.0726	0.0711	0.1526	0.1219	0.1199	0.1028
		8th	0.0692	0.0598	0.1511	0.0760	0.1272	0.0954
		9th	0.0726	0.0510	0.1316	0.0770	0.0842	0.0876
		10th	0.0858	0.0476	0.1091	0.0413	0.0618	0.0754
ア		1st	0.2434	0.1936	0.1136	0.2083	0.1955	0.3015
		2nd	0.2283	0.1800	0.1039	0.2014	0.1530	0.2531
		3rd	0.2283	0.1721	0.1009	0.1555	0.1428	0.2453
		4th	0.2229	0.1687	0.0995	0.1409	0.1286	0.2214
		5th	0.1458	0.1594	0.0995	0.1341	0.0720	0.2097
		6th	0.1521	0.1585	0.0941	0.1140	0.0490	0.1828
		7th	0.1428	0.1341	0.0672	0.0852	0.0602	0.1647
		8th	0.1155	0.0594	0.0594	0.0789	0.0319	0.1174
		9th	0.1272	0.0619	0.0619	0.0501	0.0319	0.1086
		10th	0.1526	0.1068	0.1068	0.1160	0.0500	0.1682
ノ	0.02%	1st	0.1443	0.2078	0.1067	0.2101	0.1370	0.1809
		2nd	0.1404	0.2180	0.0857	0.2131	0.1018	0.1809
		3rd	0.1331	0.2131	0.0872	0.1857	0.0925	0.1575
		4th	0.1287	0.1941	0.0901	0.1730	0.0891	0.1556
		5th	0.0837	0.1887	0.0525	0.1564	0.0574	0.1194
		6th	0.0691	0.1594	0.0579	0.1472	0.0559	0.1267
		7th	0.0710	0.1380	0.0467	0.1193	0.0506	0.1194
		8th	0.0710	0.1160	0.0457	0.0768	0.0466	0.1194
		9th	0.0574	0.1125	0.0467	0.1252	0.0413	0.0833
		10th	0.1189	0.2390	0.0721	0.1965	0.0598	0.1072
コ	0.012%	1st	0.1722	0.1546	0.1794	0.2386	0.1712	0.2366
		2nd	0.1673	0.1433	0.1575	0.2196	0.1179	0.2068
		3rd	0.1282	0.1380	0.1409	0.2000	0.1072	0.1965
		4th	0.1346	0.1311	0.1272	0.1947	0.0979	0.1824
		5th	0.0955	0.1204	0.1082	0.1785	0.0965	0.1711
		6th	0.1092	0.1233	0.0974	0.1444	0.0960	0.1594
		7th	0.0794	0.0979	0.0925	0.1346	0.0872	0.1404
		8th	0.0647	0.0686	0.0901	0.1273	0.0813	0.1130
		9th	0.0569	0.0921	0.0364	0.1224	0.0759	0.0955
		10th	0.1629	0.1346	0.0691	0.2000	0.0906	0.1584
バ	0.0072%	1st	0.1116	0.1853	0.1629	0.2034	0.1629	0.1839
		2nd	0.0955	0.1619	0.1248	0.1711	0.1409	0.1819
		3rd	0.0584	0.1594	0.1165	0.1262	0.1341	0.1512
		4th	0.0638	0.1482	0.0894	0.0825	0.1238	0.1253
		5th	0.0657	0.1326	0.0809	0.0857	0.0940	0.1077
		6th	0.0603	0.1301	0.0838	0.0930	0.0804	0.1062
		7th	0.0603	0.1272	0.0819	0.0603	0.0745	0.0916
		8th	0.0652	0.1121	0.0726	0.0476	0.0691	0.0852
		9th	0.0691	0.1121	0.0448	0.0549	0.0569	0.0735
		10th	0.0520	0.1150	0.1195	0.0906	0.0975	0.0950
ラ	0.0043%	1st	0.1814	0.1512	0.2185	0.1594	0.1805	0.2034
		2nd	0.1736	0.1664	0.1912	0.1443	0.1781	0.1922
		3rd	0.1590	0.1610	0.1658	0.1350	0.1366	0.1561
		4th	0.1487	0.1253	0.1643	0.0984	0.1424	0.1600
		5th	0.1477	0.1288	0.1428	0.1048	0.1234	0.1600
		6th	0.1331	0.0941	0.1448	0.0994	0.1214	0.1248
		7th	0.1316	0.1039	0.1291	0.0930	0.1097	0.1224
		8th	0.1185	0.0716	0.1018	0.0852	0.1146	0.1126
		9th	0.1170	0.0692	0.0608	0.0364	0.0726	0.0731
		10th	0.1023	0.0609	0.0608	0.0388	0.0687	0.0442
ミ	0.0026%	1st	0.1814	0.1512	0.2185	0.1594	0.1805	0.2034
		2nd	0.1736	0.1664	0.1912	0.1443	0.1781	0.1922
ン	10 ⁻⁴ mol/L	1st	0.0330	0.0472				
		2nd						

【表4】

群	濃度	測定回数	摘出器官 No. / 収縮張力 (g)					
			1	2	3	4	5	6
シ	コントロール 0%	1st	0.1015	0.0674	0.0923	0.1079	0.0611	0.0312
		2nd	0.0644	0.0537	0.0718	0.0913	0.0679	0.0318
		3rd	0.0693	0.0376	0.0596	0.0708	0.0640	0.0298
		4th	0.0581	0.0337	0.0801	0.0430	0.0578	0.0259
		5th	0.0639	0.0317	0.0644	0.0703	0.0503	0.0348
		6th	0.0561	0.0395	0.0488	0.0518	0.0513	0.0273
		7th	0.0547	0.0518	0.0239	0.0708	0.0396	0.0181
		8th	0.0533	0.0356	0.0610	0.0401	0.0601	0.0200
		9th	0.0410	0.0356	0.0405	0.0450	0.0278	0.0190
		10th	0.0484	0.0337	0.0219	0.0195	0.0142	0.0171
ア	0.02%	1st	0.0788	0.0537	0.0512	0.0948	0.0361	0.0831
		2nd	0.0689	0.0254	0.0401	0.0698	0.0190	0.0825
		3rd	0.0483	0.0288	0.0259	0.0551	0.0201	0.0732
		4th	0.0410	0.0303	0.0318	0.0303	0.0327	0.0859
		5th	0.0289	0.0224	0.0313	0.0552	0.0025	0.0781
		6th	0.0351	0.0215	0.0303	0.0317	0.0083	0.0778
		7th	0.0148	0.0303	0.0190	0.0307	0.0341	0.0834
		8th	0.0103	0.0127	0.0127	0.0327	0.0083	0.0337
		9th	0.0317	0.0142	0.0142	0.0264	0.0127	0.0313
		10th	0.0757	0.0679	0.0679	0.0933	0.0444	0.1324
コ	0.012%	1st	0.0484	0.1128	0.0527	0.1230	0.0640	0.0698
		2nd	0.0532	0.0981	0.0395	0.1226	0.0385	0.0688
		3rd	0.0459	0.0876	0.0308	0.1045	0.0390	0.0568
		4th	0.0376	0.0952	0.0259	0.1040	0.0385	0.0372
		5th	0.0307	0.0820	0.0239	0.1006	0.0303	0.0547
		6th	0.0293	0.0737	0.0313	0.0884	0.0302	0.0493
		7th	0.0358	0.0630	0.0318	0.0815	0.0113	0.0484
		8th	0.0293	0.0494	0.0249	0.0346	0.0234	0.0483
		9th	0.0259	0.0546	0.0308	0.1026	0.0230	0.0327
		10th	0.0649	0.2265	0.0581	0.1734	0.0434	0.0810
バ	0.0072%	1st	0.0997	0.0723	0.0708	0.1792	0.0318	0.0828
		2nd	0.0752	0.0654	0.0293	0.1216	0.0254	0.0610
		3rd	0.0869	0.0518	0.0127	0.1045	0.0249	0.0547
		4th	0.0577	0.0468	0.0127	0.0972	0.0180	0.0596
		5th	0.0669	0.0518	0.0191	0.0942	0.0259	0.0551
		6th	0.0625	0.0615	0.0151	0.0855	0.0269	0.0576
		7th	0.0410	0.0351	0.0205	0.0820	0.0205	0.0630
		8th	0.0229	0.0224	0.0188	0.1011	0.0171	0.0366
		9th	0.0410	0.0440	0.0220	0.0903	0.0278	0.0279
		10th	0.0972	0.1045	0.0576	0.1899	0.0388	0.1049
ラ	0.0043%	1st	0.0312	0.0713	0.0982	0.0791	0.0588	0.0904
		2nd	0.0259	0.0469	0.0708	0.0297	0.0561	0.0884
		3rd	0.0283	0.0493	0.0844	0.0322	0.0288	0.0796
		4th	0.0235	0.0454	0.0610	0.0312	0.0254	0.0718
		5th	0.0288	0.0391	0.0527	0.0274	0.0151	0.0547
		6th	0.0263	0.0469	0.0578	0.0239	0.0220	0.0605
		7th	0.0253	0.0371	0.0552	0.0229	0.0278	0.0568
		8th	0.0259	0.0274	0.0552	0.0220	0.0224	0.0478
		9th	0.0219	0.0405	0.0347	0.0293	0.0219	0.0503
		10th	0.0380	0.0229	0.1128	0.0808	0.0513	0.0840
ミ	0.0028%	1st	0.0839	0.0898	0.0996	0.0503	0.1045	0.1181
		2nd	0.0571	0.0660	0.0923	0.0342	0.0914	0.1006
		3rd	0.0518	0.0498	0.1001	0.0312	0.0679	0.0801
		4th	0.0381	0.0439	0.1001	0.0347	0.0757	0.0840
		5th	0.0405	0.0450	0.0928	0.0391	0.0694	0.0806
		6th	0.0376	0.0454	0.0987	0.0313	0.0638	0.0547
		7th	0.0434	0.0435	0.0893	0.0346	0.0444	0.0684
		8th	0.0368	0.0312	0.0703	0.0200	0.0523	0.0688
		9th	0.0357	0.0410	0.0376	0.0083	0.0220	0.0376
		10th	0.0361	0.0361	0.0361	0.0136	0.0337	0.0156
アトロピン	10 ⁻⁶ mol/L	1st	0.0102	0.0210				

【表5】

群	濃度	測定回数	抽出器 No.		収縮率 (%)			
			1	2	3	4	5	6
シ	コントロール 0%	1st	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		2nd	83.4	79.7	77.8	84.8	111.1	101.9
		3rd	68.3	55.8	84.6	65.6	104.7	95.5
		4th	57.2	50.0	86.8	39.9	94.3	83.0
		5th	63.0	47.0	89.8	85.2	82.3	110.9
		6th	55.3	58.8	52.9	48.0	84.0	87.5
		7th	53.9	78.9	25.9	85.6	64.8	58.0
		8th	52.5	52.8	86.1	37.2	98.4	64.1
		9th	40.4	52.8	43.9	41.7	45.5	60.9
		10th	47.7	50.0	23.7	18.1	23.2	54.8
ア	0.02%	1st	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		2nd	85.1	47.3	78.3	73.6	52.6	99.3
		3rd	61.5	53.8	50.8	58.1	55.7	88.1
		4th	52.2	56.4	82.1	32.0	90.6	79.3
		5th	34.2	41.7	61.1	58.2	6.9	95.2
		6th	44.7	40.0	59.2	33.4	23.0	93.4
		7th	18.8	56.4	37.1	32.4	94.5	76.3
		8th	13.1	23.8	24.8	34.5	17.5	40.6
		9th	40.3	26.4	27.7	27.8	35.2	37.7
		10th	96.3	126.4	132.6	98.4	123.0	159.3
コ	0.012%	1st	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		2nd	109.9	87.0	75.0	99.7	80.2	98.6
		3rd	84.8	86.5	58.4	85.0	80.9	81.1
		4th	77.7	84.4	49.1	84.8	80.2	53.3
		5th	63.4	72.7	45.4	81.8	47.3	78.4
		6th	60.5	65.3	59.4	71.9	47.2	70.6
		7th	73.6	55.9	60.3	66.3	17.7	86.5
		8th	60.5	43.8	47.2	28.1	38.6	69.2
		9th	53.5	48.4	58.4	83.4	35.9	46.8
		10th	134.1	200.8	110.2	141.0	67.8	116.0
バ	0.0072%	1st	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		2nd	75.4	90.5	41.4	67.9	79.9	73.8
		3rd	87.2	71.6	17.9	58.3	78.3	66.2
		4th	57.9	64.7	17.9	54.2	58.6	72.2
		5th	67.1	71.6	27.0	52.6	81.4	66.7
		6th	62.7	85.1	21.3	47.7	84.6	69.7
		7th	41.1	48.5	29.0	45.8	64.5	76.3
		8th	23.0	31.0	23.4	56.4	53.8	44.3
		9th	41.1	60.9	31.1	50.4	87.4	33.8
		10th	97.5	144.5	81.4	94.8	121.4	127.0
ラ	0.0043%	1st	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		2nd	83.0	65.8	73.8	37.5	95.7	97.8
		3rd	90.7	69.1	87.7	40.7	49.1	88.1
		4th	75.3	63.7	63.4	39.4	43.3	79.4
		5th	92.3	54.8	54.8	34.8	25.8	60.5
		6th	84.3	85.8	60.1	30.2	37.5	66.9
		7th	81.1	52.0	57.4	29.0	47.4	62.6
		8th	83.0	38.4	57.4	27.8	38.2	52.9
		9th	70.2	56.8	36.1	37.0	37.4	55.6
		10th	121.8	32.1	117.3	101.9	87.5	70.8
ミ	0.0026%	1st	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
		2nd	89.4	94.6	92.7	68.0	87.5	85.2
		3rd	81.1	71.3	100.5	62.0	85.0	67.8
		4th	59.6	82.9	100.5	69.0	72.4	71.1
		5th	63.4	64.5	93.2	77.7	66.4	68.2
		6th	58.8	85.0	99.1	62.2	61.1	46.3
		7th	67.9	82.3	89.7	68.8	42.5	57.9
		8th	57.3	44.7	70.6	39.8	50.0	58.3
		9th	55.9	58.7	37.8	16.5	21.1	31.8
		10th	56.5	51.7	36.2	27.0	32.2	13.2
アトロピン	10 ⁻⁶ mol/L	1st	-	-	-	-	-	-

【表 6】

濃 度	摘出器官No. / 収縮張力(g)		平均値±標準偏差	抑 制 率 (%)
	1	2		
コントロール	0.1487	0.1693	0.1590 ± 0.0146	-
10 ⁻⁸ mol/L	0.0228	0.0262	0.0245 ± 0.0024	84.6

【表 7】

濃 度	摘出器官No. / 収縮張力(g)		平均値±標準偏差	抑 制 率 (%)
	1	2		
コントロール	0.1829	0.2630	0.2230 ± 0.0566	-
10 ⁻⁸ mol/L	0.0330	0.0472	0.0401 ± 0.0100	82.0

【表 8】

濃 度	摘出器官No. / 収縮張力(g)		平均値±標準偏差	抑 制 率 (%)
	1	2		
コントロール	0.0342	0.0937	0.0640 ± 0.0421	-
10 ⁻⁸ mol/L	0.0102	0.0210	0.0156 ± 0.0076	75.6

【0 0 1 5】

表 1～5 および図 1 が示すが如く、アセチルコリンによる刺激を繰り返すことにより収縮率の減少すなわち収縮張力が減少したことから毛様体筋の疲労状態を作製できたことがわかる。また表 6～8 より、アセチルコリンは、毛様体筋において収縮反応を惹起したが、アトロピン前処置により抑制されたことからアセチルコリンによる収縮反応がムスカリン受容体を介した反応であることが確認でき、生理的条件に極めて近い収縮刺激剤であることがわかる。

【0 0 1 6】

(予備試験)

前記の刺激を加えた後、第 10 回目の刺激を加える前に 0 %、0. 0 2 %、0. 0 1 2 %、0. 0 0 7 2 %、0. 0 0 4 3 % 及び 0. 0 0 2 6 % の各濃度のシアノコバラミン含有 Krebs - Henseleit 液でマグヌス管中の液を置換し、標本の張力を前記と同様に記録した。

この予備試験でシアノコバラミンを用いたのは、シアノコバラミンが以下の本

試験で用いる試験製剤の有効成分であるからである。

その結果を表1～5、図1及び図2に示す。

なお、シアノコバラミン含有Krebs-Henseleit液は以下のように調製した。すなわち、前記のA溶液1容、B溶液1容およびC溶液1容を混合し、次に蒸留水5容及びシアノコバラミン10倍濃縮液1容を加えて十分に混合した後、最後にD溶液1容を加えて調製した。調製した液は遮光し、37℃に加温して使用した。

表1～5、図1および図2が示すが如く、シアノコバラミン0.0026%では何ら影響を及ぼさなかったが、0.0043%から濃度依存的にアセチルコリンによる収縮反応の減弱を抑制しているのがわかる。また表2が示すように0.0043%以上のシアノコバラミンはいずれの濃度においてもベースラインの張力に影響を及ぼさなかったことから、0.0043%以上のシアノコバラミンはそれ自身では直接的な作用を示さず、抗疲労効果を有することがわかった。そして、シアノコバラミンによる抗疲労効果は0.012%でほぼプラトーになることがわかる。

以上より、本試験に対する指標薬剤シアノコバラミンの濃度を0.012%と設定し、以下の本試験における指標として用いた。

【0017】

(本試験)

予備試験と同様の試験を予備試験におけるシアノコバラミンにかえて、試験製剤としてシアノコバラミン0.02%点眼剤であるTP263（東洋ファルマー株式会社製）及び標準製剤としてサンコバ点眼液（参天製薬株式会社製）を用いて行った。その結果をTukey多重比較法で評価した。

その結果を表9、図3及び図4に示す。

【表9】

製剤の有無	刺激回数	平均値±標準偏差	Tukey多重比較
無	2nd	77.3 ± 19.2 76.3 ± 17.6 75.7 ± 12.3 83.1 ± 18.6	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
無	3rd	61.2 ± 17.3 55.1 ± 12.1 68.0 ± 9.0 70.8 ± 14.9	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
無	4th	51.8 ± 15.1 56.8 ± 17.7 58.6 ± 12.2 64.9 ± 21.0	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
無	5th	54.7 ± 18.0 50.4 ± 13.8 50.5 ± 14.1 54.3 ± 14.9	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
無	6th	48.1 ± 14.1 55.4 ± 16.6 50.9 ± 8.8 52.0 ± 18.2	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
無	7th	44.0 ± 10.7 39.6 ± 15.6 50.3 ± 12.8 56.2 ± 15.2	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
無	8th	44.7 ± 16.7 43.8 ± 13.6 47.6 ± 12.3 49.0 ± 16.3	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
無	9th	43.0 ± 14.0 41.7 ± 14.4 43.8 ± 14.0 46.9 ± 14.5	<div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> <div>N.S.</div> </div>
製剤無添加 試験製剤基剤 試験製剤 標準製剤	10th	40.7 ± 11.7 48.4 ± 19.3 91.9 ± 18.2 64.2 ± 35.4	<div> <div>N.S.</div> <div>**</div> <div>**</div> <div>**</div> <div>**</div> </div>

**P<0.01, *P<0.05, N.S.no significant

【0018】

表9、図3及び図4によれば、試験製剤は毛様体筋における抗疲労効果を有することがわかった。また試験製剤基剤よりも効果が高いこともわかった。

さらに、試験製剤と標準製剤の比較においては、いずれも毛様体筋における抗疲労効果を有し、その効果は同等であるということがわかった。

【0019】

【発明の効果】

以上詳述した如く、請求項 1 に記載の発明は、家畜又は実験動物から摘出した毛様体筋に収縮反応を起こさせることをもって標本を作製し、該標本の収縮率を測定し、次に該標本を試験製剤で反応させ、その後の毛様体筋の収縮率を測定することによる眼精疲労改善用薬剤の評価方法に関することから、本来の毛様体筋の疲労を再現した上で絶対的にかつ客観的に正しく評価できる。

請求項 2 に係る発明は、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン、ムスカリン、ニコチンなどのケミカルメディエーター類からなる収縮刺激剤を一種以上用いて前記収縮反応を起こさせることを特徴とする請求項 1 に記載の眼精疲労改善用薬剤の評価方法に関することから、本来の毛様体筋の疲労を再現することができる。また、絶対的にかつ客観的に正しく評価できる。

請求項 3 に係る発明は、前記標本を比較対象となる試験製剤基剤又は標準製剤の含有した液で反応させ、その後の毛様体筋の収縮率を測定し、その結果を比較検討することを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の眼精疲労改善用薬剤の評価方法に関することから、評価の対象となる薬剤の絶対的評価のみならず、他の眼精疲労改善用薬剤の評価と比較することによる相対的評価をすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

標本作製及び予備試験におけるアセチルコリン刺激による収縮率の推移を示したグラフである。

【図 2】

予備試験における第 10 回目のアセチルコリン刺激による収縮率の比較を示したグラフである。

【図 3】

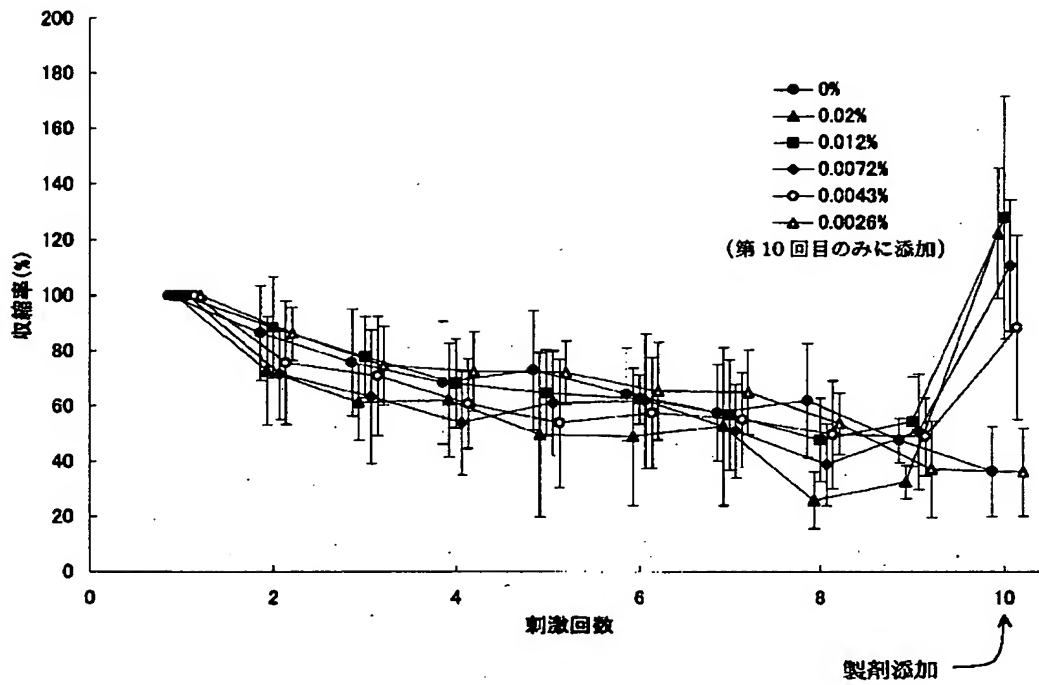
本試験におけるアセチルコリン刺激による収縮率の推移を示したグラフである。

【図 4】

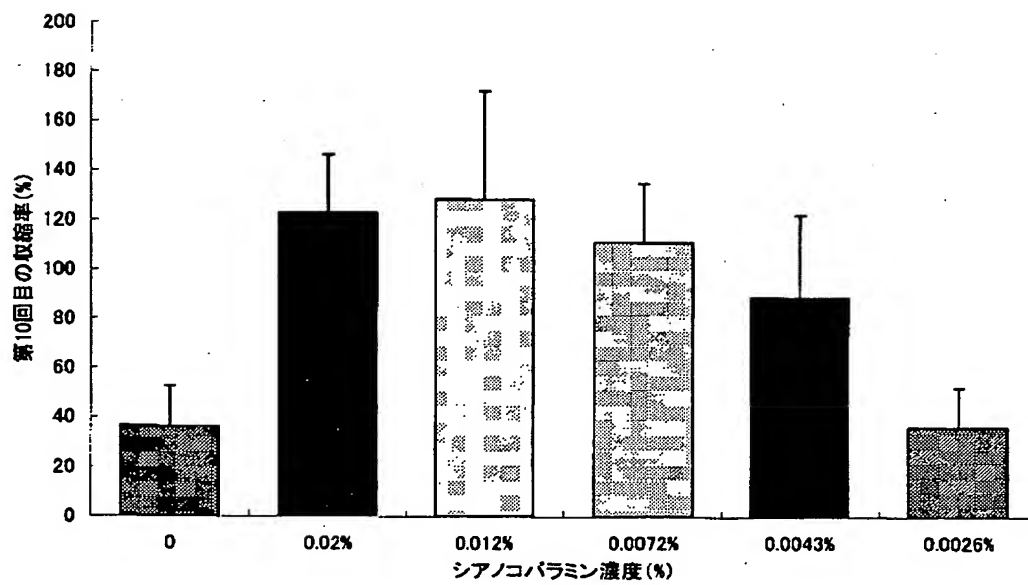
本試験における第 10 回目のアセチルコリン刺激による収縮率の比較を示したグラフである。

【書類名】 図面

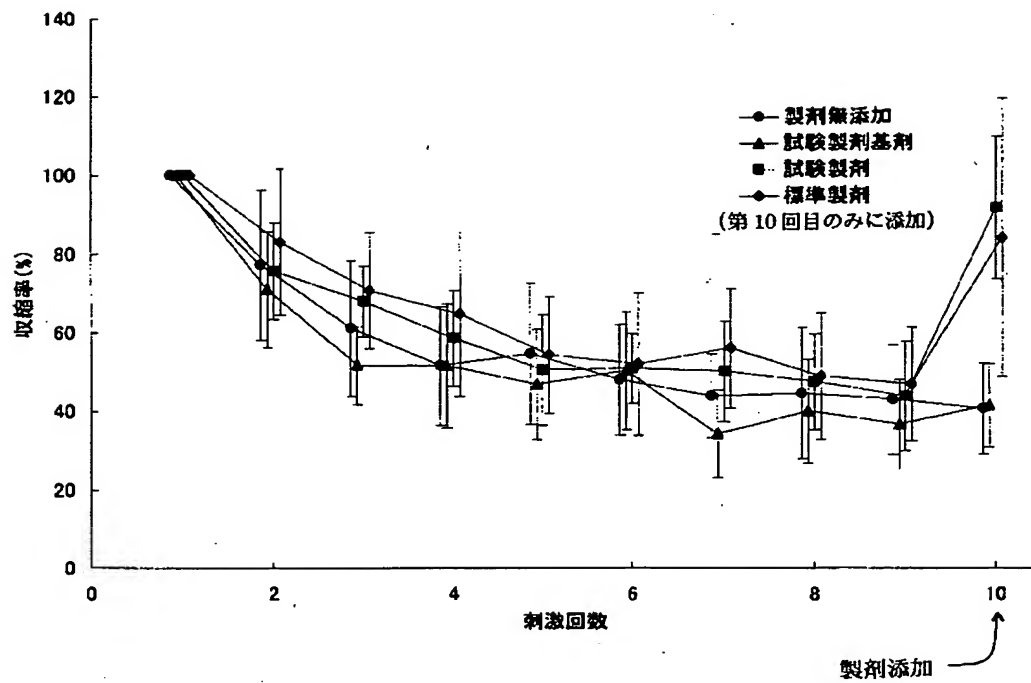
【図1】



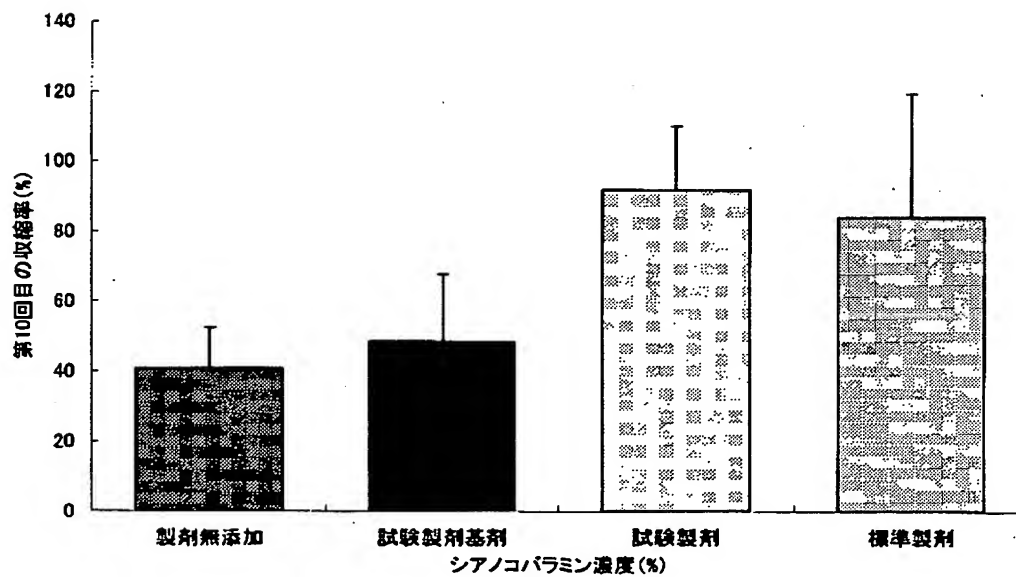
【図2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 調節性眼精疲労における微動調節の改善を治療目的とした医薬品又は医薬部外品である薬剤の評価方法を提供すること。

【解決手段】 家畜又は実験動物から摘出した毛様体筋に対して、アセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン、ムスカリン、ニコチンなどのケミカルメディエーター類からなる収縮刺激剤を一種以上用いて収縮反応を起こさせることをもって標本を作製し、該標本の収縮率を測定し、次に該標本を試験製剤で反応させ、その後の毛様体筋の収縮率を測定することによる眼精疲労改善用薬剤の評価方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [301009597]

1. 変更年月日 2001年 2月 9日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府富田林市若松町東1丁目9番32号
氏 名 株式会社生物技術研究所